Ueber Bromalkylxanthine

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

der philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

von

Bruno Blaser

aus Neukölln

Tag der Promotion: 9. Februar 1926

81

Referenten: Prof. Dr. Schlenk
Prof. Dr. Stock

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstraße 44

Unter den N-alkylierten Xanthinen sind die methylierten die wichtigsten: sie kommen fast alle in der Natur vor; zwei von ihnen (Theobromin und Caffein) sind wesentliche Bestandteile der täglich gebrauchten Genußmittel Kaffee, Kakao und Tee; Caffein, Theobromin und Theophyllin sind vielgebrauchte Arzneimittel: sie sind die wichtigsten Diuretica, daneben besitzt das Caffein eine starke Wirkung auf das Zentralnervensystem, die bei seiner Verwendung als Excitans ausgenutzt wird.[1] Aus diesen Gründen hat man den N-Methylxanthinen große Aufmerksamkeit zugewandt, sodaß alle bekannt und durch fabrikmäßig ausführbare Synthesen zugänglich geworden sind.

Bei der therapeutischen Verwendung des Theobromins, Theophyllins und Caffeins macht sich die Schwerlöslichkeit dieser Verbindungen störend bemerkbar. (1 Teil Theobromin z. B. löst sich bei 18° in 3282 Teilen, 1 Teil Caffein bei 25° in 46,7 Teilen Wasser.[2]) Die Schwerlöslichkeit bedingt eine schwere Resorbierbarkeit und macht Einspritzungen mit diesen Mitteln unmöglich. Diese für die Anwendung störende Tatsache hat man in der Hauptsache auf drei verschiedenen Wegen zu überwinden gesucht: 1. durch Herstellung leicht löslicher Doppelsalze, 2. durch die Synthese C-substituierter Derivate und 3. durch die Synthese höherer, einfacher und substituierter, N-Alkylderivate. Durch die beiden letzten Methoden kann man gleichzeitig hoffen, zu Verbindungen erhöhter Wirksamkeit zu gelangen, muß aber auch fürchten, zu Verbindungen stark abgeschwächter Wirkung zu kommen; denn ein voraussehendes Synthetisieren wirksamer Medikamente ist in der Puringruppe unmöglich. Neben den vielen Patentangaben, die von ihren Präparaten ungewöhnlich starke Wirksamkeit behaupten, auch wenn das Patent nach kurzer Zeit erlischt, stehen verhältnismäßig wenig exakte physiologische Untersuchungen.

1. Die Xanthine haben die Eigenschaft, durch Kombination der freien Basen oder ihrer Alkali- und Erdalkalisalze mit Alkalisalzen organischer Säuren oder mit Alkalihalogeniden leicht löslich zu werden, wahrscheinlich durch Komplexsalzbildung.[3] So erhält man durch Eindampfen äquimolekularer Lösungen von Theobrominnatrium und Natriumsalicylat das unter dem Fabriknamen Diuretin bekannte, in Wasser leicht lösliche, Theobrominnatrium-natriumsalicylat. Durch Kombination von Caffein mit Natriumsalicylat gelangt man zu dem Caffein-natriumsalicylat, das sich bereits in zwei Teilen Wasser löst.[4] Aehnliche Verbindungen sind in großer Anzahl hergestellt worden,[5] sie reagieren meist stark alkalisch, sodaß der Geschmack unangenehm und die Einspritzungen schmerzhaft sind.

2. Zur Herstellung am Kohlenstoff substituierter Xanthine kann man von den 8-Chlor- oder Bromverbindungen ausgehen. Durch Umsetzung mit Ammoniak entstehen die 8-Aminoverbindungen, die acylierbar sind.[6] Diese Amino- und Acylaminoderivate sollen diuretisch wirksam sein. Durch Umsetzung mit Aethylendiamin erhält man leicht lösliche Aethylendiaminderivate.[7] Einwirkung von neutralen Sulfiten führt zu Sulfosäuren, bzw. deren Salzen, den sogenannten Symphorolen[8]. Sie sind gut wasserlöslich, haben aber durch Einführung der Schwefelsäure ihre physiologische Wirksamkeit fast gänzlich verloren.[9] Zu Kohlenstoffsubstituierten Verbindungen gelangt man ferner durch Einwirkung von Fettsäuren auf 4, 5-Diamino-2,6-dioxypyrimidine und Ueberführung der entstandenen 5-Monoacylamino-4-amino-2,6-dioxypyrimidine durch Wasserabspaltung in Xanthinderivate[10].

3. Analog der Darstellung des Caffeins aus Theobromin oder Theophyllin durch Methylierung mit Methyljodid hat man durch Einwirkung höherer Alkyljodide auf Theobromin und Theophyllin die entsprechenden Derivate hergestellt. Aethyl-, n-Propyl-, Isobutyltheobromin[11] sind in kaltem Wasser schwer löslich und wirken diuretisch.[12] Aethyl-, Propyl-, Isopropyltheophyllin sind in Wasser leichter löslich[13]. Durch Einwirkung von Allyljodid auf Theobromin kommt man zum diuretisch wirkenden Allyltheobromin.[14] Durch Ausführung der Traubeschen Xanthinsynthese mit Diäthylharnstoff gelangt man zum 1,3-Diäthylxanthin, das

durch Behandlung mit Aethyljodid in 1,3,7-Triäthylxanthin übergeht.[15] Die höher alkylierten Dimethylxanthine sind in ihren Löslichkeitsverhältnissen dem Caffein ähnlich, sie bilden ebenfalls mit Natriumsalicylat leicht lösliche Doppelverbindungen.[16]

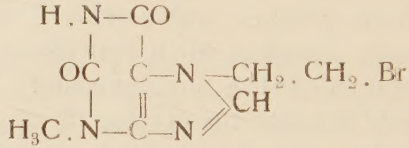
Zur Herstellung substituierter N-Alkylderivate bestehen drei Vorschriften.

1. Durch Einwirkung von halogensubstituierten Alkylenoxyden auf Xanthine, die in den Imidgruppen vertretbaren Wasserstoff enthalten, entstehen halogenoxalkylsubstituierte Xanthine, indem die Aethylenoxydgruppe in Reaktion tritt. Beschrieben ist die Darstellung von Chloroxypropyltheophyllin aus Theophyllin und Epichlorhydrin. Das Chlor dieser Verbindungen ist gegen Oxy- und Aminogruppen austauschbar.[17] 2. Oxalkylsubstituierte Xanthinbasen entstehen durch Einwirkung von Halogenhydrinen auf Xanthine mit freiem Imidwasserstoff. So erhält man aus Theobromin und Glykolchlorhydrin Oxyäthyltheobromin.[18] Zu den gleichen Produkten gelangt man durch Umsetzung von Xanthinbasen mit Alkylenoxyden oder Glykolen, gegebenenfalls unter Zusatz wasserbindender Mittel. Theophyllin und Aethylenoxyd reagieren z. B. unter Bildung von Oxyäthyltheophyllin.[19] Die Verbindungen sind in Wasser mit neutraler Reaktion leicht löslich. 3. Umsetzung des Theobrominnatriums mit Chloräthyldiäthylamin in neutralem organischen Lösungsmittel führt zum leichtlöslichen, stark alkalisch reagierenden Diäthylaminoäthyltheobromin, das mit Salzsäure ein beständiges, neutral reagierendes Salz liefert.[20]

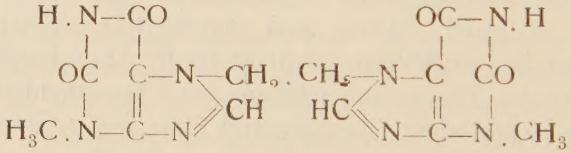
Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. W. Traube habe ich die Einwirkung von Dihalogenkohlenwasserstoffen auf Xanthinbasen untersucht, in der Absicht, zu N-Halogenalkylderivaten zu gelangen, in denen das Halogen durch beliebige Basen ausgetauscht werden kann.

Theoretischer Teil.

Zunächst wurde die Einwirkung von Aethylenbromid auf 3-Methylxanthin untersucht. Diese Reaktion kann bei Anwendung des Mononatriumsalzes des 3-Methylxanthins theoretisch zu einem Bromäthyl-3-methylxanthin



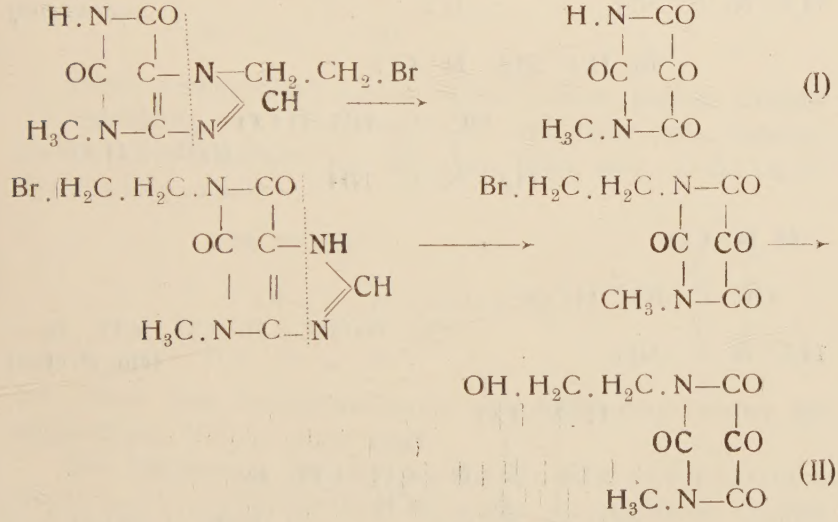
und zu einem Aethylendi-3-methylxanthin



führen. Um die Bildung der Bromäthylverbindung gegenüber der des disubstituierten Aethylenderivates zu fördern, wurde stets das ungefähr fünffache der theoretischen Menge Aethylenbromid verwandt. Die Einwirkung auf das Natriumsalz des 3-Methylxanthins in wässeriger Lösung führte stets zu bromarmen Rohprodukten, höchstwahrscheinlich, weil infolge zu starker Dissoziation das Alkali verseifend auf die intermediär gebildete Bromäthylverbindung wirkte, oder auch, weil die Bildung der disubstituierten Aethylenverbindung bevorzugt war; denn die angewandte Menge Aethylenbromid bleibt zum größten Teil ungelöst und kann auf die Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der

* Die Stellung der Bromäthylgruppe in 7 wird später bewiesen.

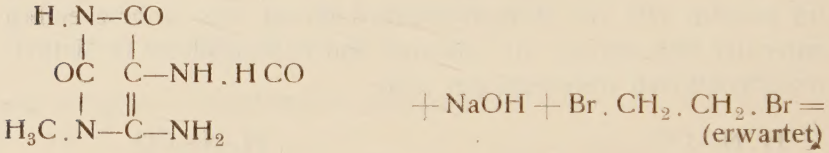
Bromäthylverbindung keinen Einfluß haben. Aus beiden Gründen wurde deshalb die Bromäthylierung in absolut alkoholischer Lösung versucht. In diesem Fall fand jedoch die Reaktion äußerst langsam statt: nach mehrstündigem Kochen waren nur sehr geringe Mengen Natriumbromid nachzuweisen. Erst durch mehrstündiges Kochen von 3-Methylxanthin, der erforderlichen Menge Natriumhydroxyd und der fünffachen Menge Aethylenbromid in 50-prozentigem wässerigen Alkohol gelang es, zu einem wesentlich bromreicheren Rohprodukt zu kommen, aus dem durch umständliche Kristallisations- oder Extraktionsmethoden das Bromäthyl-3-methylxanthin gewonnen werden kann. Um zu bestimmen, ob ein 3-Methyl-7-bromäthylxanthin oder ein 3-Methyl-1-bromäthylxanthin vorlag, wurde die Oxydation der Verbindung mit Salzsäure und Kaliumchlorat ausgeführt.[21] Im ersten Fall (I) hätte sich Monomethylalloxan bilden müssen, im zweiten (II) ein Methylbromäthylalloxan, das wahrscheinlich unter der Behandlung mit Salzsäure und Kaliumchlorat in Methyloxyäthylalloxan übergegangen wäre.

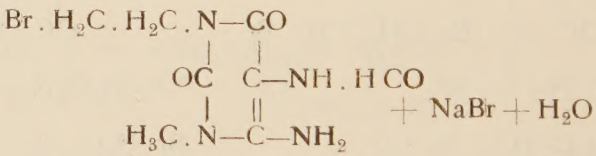


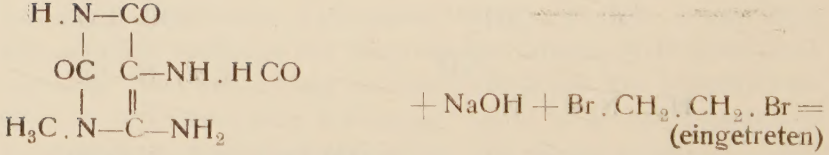
Das Alloxan I hätte bei der Reduktion mit Schwefelwasserstoff in Dimethylalloxanthin übergehen müssen, das Alloxan II in ein Tetraalkylalloxanthin. Da Dimethylalloxanthin erhalten wur-

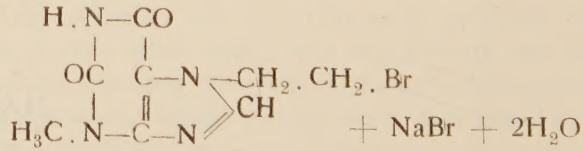
de, ist die untersuchte Verbindung 3-Methyl-7-bromäthylxanthin und entspricht der Formel I.

Um zu dem 1-Bromäthylderivat des 3-Methylxanthins zu gelangen, wurde das nach der Synthese von W. Traube hergestellte 3-Methyl-5-formylamino-4-amino-2,6-dioxypyrimidin der Einwirkung von Aethylenbromid in wässerig-alkoholischer Lösung unter Zusatz der berechneten Menge Natriumhydroxyd unterworfen, in der Hoffnung, auf diesem Wege das entsprechende 1-Bromäthylpyrimidin zu erhalten, aus dem durch Wasserabspaltung die gesuchte Xanthinverbindung hätte hervorgehen müssen. Es zeigte sich jedoch, daß auch hier die Bromäthylgruppe in Stellung 7 eintritt, und daß in der gleichen Reaktion Wasser abgespalten wird, folglich auf diesem Wege ebenfalls das obige 3-Methyl-7-bromäthylxanthin entsteht.





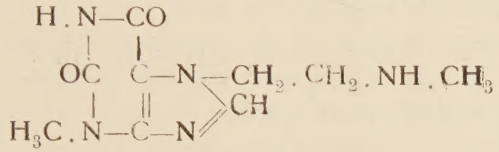




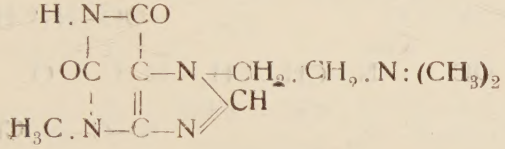
Das so hergestellte Rohprodukt ist wesentlich reiner als das aus 3-Methylxanthin gewonnene, sodaß die Kristallisation viel schnel-

ler und bequemer zur analysenreinen Verbindung führt. Der Körper ist in Wasser schwer löslich.

Durch Umsetzung mit überschüssiger wässeriger Methylaminlösung im Schießrohr bei 130° entsteht das in Wasser mit alkalischer Reaktion leicht lösliche 3-Methyl-7-methylaminoäthylxanthin.

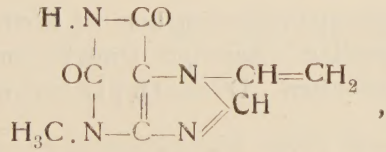


In analoger Reaktion mit Dimethylamin bildet sich das 3-Methyl-7-dimethylaminoäthylxanthin, das in Wasser noch etwas leichter als die Methylaminoverbindung löslich ist.



Beide Verbindungen bilden äußerst schwer lösliche Pikrate.

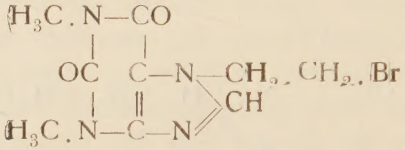
Abspaltung von Bromwasserstoff mit Hilfe von Natriumäthylat oder alkoholischer Kalilauge führt zum 3-Methyl-7-vinylxanthin



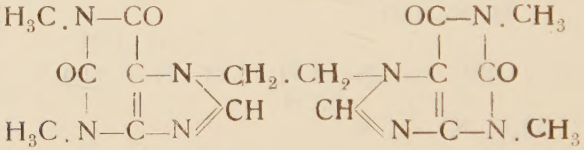
das neben den Xanthinreaktionen die Additionsreaktionen der ungesättigten Verbindungen zeigt.

Die Einwirkung von Aethylenbromid auf 1,3-Dimethylxanthin (Theophyllin) ist wegen der leichteren Löslichkeit und größeren Kristallisationsfähigkeit der Ausgangs- und Endprodukte und der Tatsache, daß die Trialkylxanthine in organischen Lösungsmitteln im Gegensatz zu den Dialkylxanthinen leicht löslich sind, bequemer als die Einwirkung auf 3-Methyl-

xanthin zu verfolgen. Kochen von Theophyllin mit der berechneten Menge Natriumhydroxyd und der fünffachen Menge Aethylenbromid in wässerigem Alkohol führt zu einem Rohprodukt, dem durch Extraktion mit Benzol in guter Ausbeute 7-Bromäthyltheophyllin entzogen werden kann.

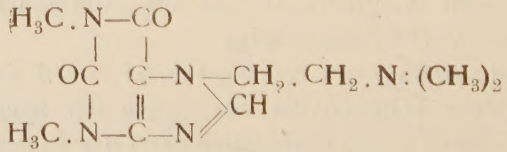


Das benzolunlösliche Rohprodukt enthält neben Natriumbromid nicht umgesetztes Theophyllin und kleine Mengen 7,7-Aethylenditheophyllin:

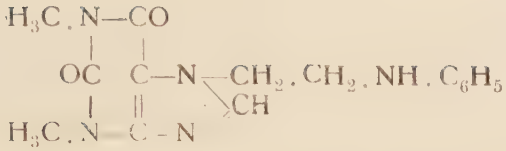


Diese Verbindung, die auch durch Umsetzung von Bromäthyltheophyllin mit Theophyllin gewonnen werden kann, ist selbst in heißem Wasser schwer löslich und kann deshalb bequem vom Theophyllin getrennt werden.

Das Brom des Bromäthyltheophyllins ist leicht austauschbar. Erhitzen mit 20-prozentiger wässeriger Dimethylaminlösung führt zum leicht wasserlöslichen Dimethylaminoäthyltheophyllin:

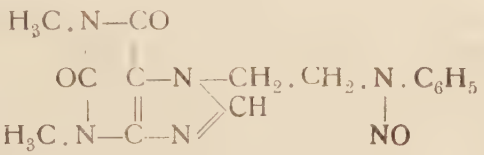


Kochen mit einem Ueberschuß von Anilin führt zum Anilinoäthyltheophyllin:



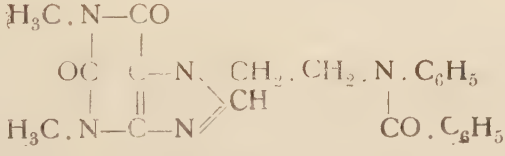
Das eingeführte Anilin beeinflußt die Eigenschaften des Körpers merklich. Im Gegensatz zu den anderen Verbindungen ist er in Alkohol beträchtlich leichter als in Wasser löslich. Gegen Mineralsäuren verhält er sich als schwache Base.

Versetzt man die salzsaure Lösung des Anilinoäthyltheophyllins mit der berechneten Menge Natriumnitrit, so gelangt man zum Nitrosoanilinoäthyltheophyllin:

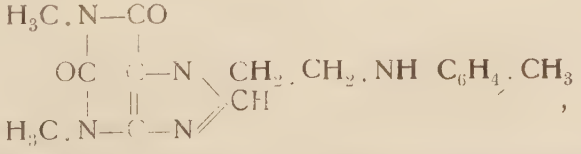


Die Verbindung gibt die Liebermannsche Nitrosoreaktion.

Erhitzt man die Anilinoverbindung mit Benzoylchlorid bis zum Sieden und versetzt mit viel Aether, so scheidet sich nach dem Erkalten das Benzoylanilinoäthyltheophyllin aus.

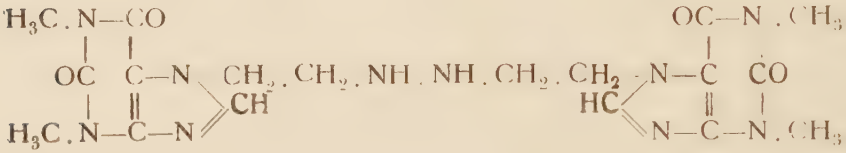


Analog der Anilinoverbindung erhält man durch Erhitzen von Bromäthyitheophyllin mit p-Toluidin das p-Toluidinoäthyltheophyllin:



das auch in den Eigenschaften dem Anilinoderivat sehr ähnlich ist. Beide Verbindungen bilden ein schwer lösliches Pikrat.

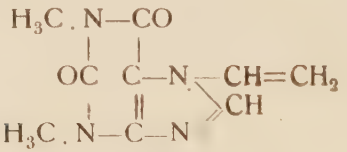
Wässerige Hydrazinlösung wirkt auf das Bromäthyltheophyllin schnell ein. Es gelang jedoch nur, aus dem Reaktionsprodukt das schwer lösliche, aus zwei Mol Bromäthyltheophyllin und ein Mol Hydrazin entstehende „Hydrazoäthyltheophyllin:



zu isolieren.

Ferner wurde die Einwirkung von Glykokollester auf den Bromkörper untersucht. Aus dem Reaktionsprodukt war aber keine kristallisierende Verbindung zu gewinnen.

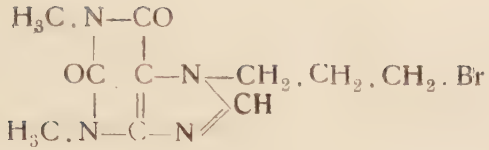
Behandelt man das Bromäthyltheophyllin mit Natriumäthylat in alkoholischer Lösung, so erfolgt ebenso wie bei dem 3-Methyl-7-bromäthylxanthin kein Austausch des Broms gegen die Aethoxygruppe, sondern es bildet sich unter Abspaltung von Bromwasserstoff Vinyltheophyllin:



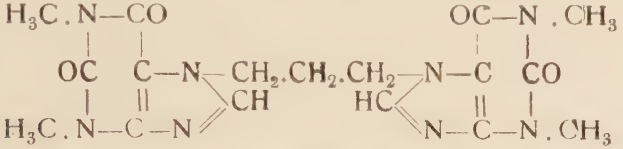
das die Additionsreaktionen der Olefine zeigt. Die Einwirkung von Natriummalonester auf die Bromäthylverbindung in absolut alkoholischer Lösung führte ebenfalls zum Vinyltheophyllin.

Unter den gleichen Bedingungen wie beim Aethylenbromid wirkt Aethylenchlorid auf Theophyllin nur langsam ein, sodaß sich innerhalb einiger Stunden nur sehr geringe Mengen eines chlorhaltigen Produktes bilden.

Die Einwirkung des Trimethylenbromids auf Theophyllin ist infolge der leichteren Beweglichkeit des Broms dieser Verbindung in kurzer Zeit beendet. Man bekommt analog der Einwirkung von Aethylenbromid das Brompropyltheophyllin:

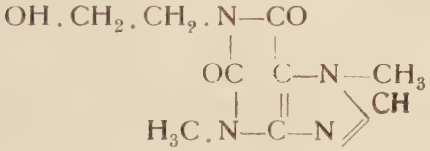


und das 7,7-Trimethylenditheophyllin:



in einer Reaktion. Beide Verbindungen ähneln den entsprechenden Derivaten aus Aethylenbromid.

Völlig anders verläuft die Einwirkung von Aethylenbromid auf 3,7-Dimethylxanthin (Theobromin). Die Methode der Bromäthyleinführung wurde in der beim 3-Methylxanthin und Theophyllin erprobten Form angewandt, ergab aber nur das wahrscheinlich aus Bromäthyltheobromin sekundär gebildete Oxyäthyltheobromin:

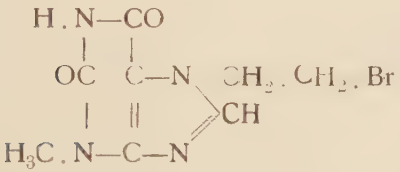


das bereits nach dem Bayerschen Verfahren der Oxalkylierung von Xanthinbasen (siehe S. 5,2) hergestellt worden ist. In dem Benzolauszug des Rohproduktes, welcher alles eventuell gebildete Bromäthyltheobromin enthalten haben müßte, war selbst durch Glühen am Kupferdraht keine Spur einer Halogenverbindung festzustellen. Ebenso war keine Spur eines Aethylenditheobromins zu finden. Etwas gebildetes Aethylenditheobromin müßte nämlich als Trialkylxanthinderivat unlöslich in Laugen und analog dem Aethylen- und Trimethylenditheophyllin sehr schwer wasserlöslich sein. Der benzolunlösliche Teil des Reaktionsproduktes löste sich aber klar in Laugen und erwies sich in allen Eigenschaften als reines Theobromin. Es wurde deshalb die Einwirkung von Aethylenbromid auf das Silbersalz des Theobromins

versucht, indem das sorgfältig getrocknete Silbertheobromin mit trockenem Aethylenbromid erhitzt wurde. Vermutlich infolge nicht auszuschließender Feuchtigkeit führte die Reaktion trotz mannigfacher Veränderungen der Versuchsanordnung nur zur Regeneration von Theobromin. Es scheint allgemein der Wasserstoff der mit 1 bezeichneten Imidgruppe in den 2,6-Dioxypurinen und auch in den 2,6-Dioxypyrimidinen nicht durch substituierte Alkyle außer den Oxalkylen ersetzbar zu sein; denn auch die Einwirkung von Aethylenbromid auf das 3-Methyl-5-formylamino-4-amino-2,6-dioxypyrimidin führte ganz wider Erwarten nicht zum 1-Bromäthylderivat, wie oben (S. 8) auseinandergesetzt wurde. Sterische Behinderung in der Stelle 1 erklärt auch die Tatsache, daß es unmöglich ist, ähnlich wie beim Theophyilin, durch Erhitzen von Bromäthyltheophyllin mit Theobromin unter Zusatz von Natriumhydroxyd eine Verbindung zu bekommen, in der Theophyllin und Theobromin durch die Aethylengruppe verknüpft sind. Gestützt wird die Vermutung der sterischen Behinderung in 1 ferner durch die Bemerkung in der Patentschrift von Byk[19], daß die Reaktion von halogensubstituierten Alkylenoxyden mit Theobromin im Gegensatz zur entsprechenden Reaktion mit Theophyllin äußerst langsam verläuft. Das einzige bekannte substituierte Alkylderivat des Theobromins ist das Diäthylaminoäthyltheobromin,[20] das aber nur unter besonderen Vorsichtsmaßregeln nämlich Kochen in organischen Lösungsmitteln (Benzol) erhalten worden ist, (s. S. 5) und über dessen Beständigkeit nichts berichtet wird.

Experimenteller Teil.

3-Methyl-7-bromäthylxanthin.



1. Herstellung aus 3-Methylxanthin.

8,5 g 3-Methylxanthin (0,05 Mol) werden in 120 ccm Wasser, das 2,0 g Natriumhydroxyd (0,05 Mol) enthält*, gelöst. Zu dieser Lösung werden ungefähr 47 g Aethylenbromid (0,25 Mol) in 100 ccm Alkohol gegeben und die Mischung bis zur Erreichung annähernder Neutralität am Rückflußkühler gekocht. Dies dauert ungefähr zwei Stunden. Es scheidet sich manchmal** schon während des Kochens die gesuchte Verbindung als feines Kristallpulver ab und verursacht heftiges Stoßen, sodaß es bisweilen ratsam ist, den Niederschlag abzusaugen und das Filtrat allein weiter zu erhitzen. Nach beendeter Reaktion kühlt man mehrere Stunden in Eis und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Das in winzigen Kristallen ausgefallene Rohprodukt wiegt 9,8 g. Die Reinigung gelingt schwierig und zeitraubend durch mehrfaches Umkristallisieren aus Wasser, indem man jedesmal die zuerst auskristallisierenden Anteile, die viel unverändertes 3-Methylxanthin enthalten, ab-

---

* Zur Vermeidung von Nebenreaktionen, die die Ausbeute stark beeinträchtigen können, ist es notwendig, genau bestimmte Mengen Natriumhydroxyd anzuwenden. Dies wurde hier und bei den folgenden analogen Reaktionen durch Anwendung titrierter Lauge erreicht.

** Nicht immer: in wenig benutzten, nicht angeätzten Rundkolben begann die Kristallabscheidung erst beim Abkühlen der Lösung.

trennt. Ferner kann man zur Reinigung den Umstand benutzen, daß das 3-Methyl-7-bromäthylxanthin in Benzol etwas löslich und das 3-Methylxanthin praktisch unlöslich ist. Durch langes Behandeln des trockenen Rohproduktes mit Benzol im Soxhlet-Extraktionsapparat erhält man ein Produkt, das nach einmaligem Umkristallisieren aus viel kochendem Wasser oder Alkohol rein ist. Zur Analyse wurde die Verbindung auf Ton getrocknet.

C—H—Best.: 0,1227 g Subst.: 0,1588 g CO_2, 0,0410 g H_2O
N—Best.: 0,1080 g Subst.: 20,0 ccm N (25°, 753 mm)
Br—Best.: 0,1675 g Subst.: 0,1146 g AgBr

$C_8H_9O_2N_4Br$

Ber.:	C 35,16 %	H 3,32 %	N 20,52 %	Br 29,27 %
Gef.:	C 35,30 %	H 3,74 %	N 20,60 %	Br 29,12 %

2. Herstellung aus 3-Methyl-5-formylamino-4-amino-2,6-dioxypyrimidin

9,2g 3-Methyl-5-formylamino-4-amino-2,6-dioxypyrimidin (0,05 Mol) werden in 100 ccm Wasser, das 2,0 g Natriumhydroxyd (0,05 Mol) enthält, gelöst. Diese Lösung wird mit 150 ccm Alkohol und ungefähr 47 g Aethylenbromid (0,25 Mol) versetzt und das Gemisch zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mehrere Stunden in Eis gekühlt. Die gesuchte Verbindung scheidet sich in winzigen gelblichen Kristallen ab, deren Menge 4,7 g beträgt. Durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle erhält man ein farbloses, schön kristallisiertes Produkt, das mit dem aus 3-Methylxanthin hergestellten identisch ist.

Das 3-Methyl-7-bromäthylxanthin ist in kochendem Wasser und Alkohol schwer löslich, in kaltem äußerst schwer; organische Lösungsmittel wie Chloroform und Benzol lösen kochend geringe Mengen. Es kristallisiert aus Wasser in Nadeln. Verdünnte Laugen lösen sehr leicht, ebenso erhöhen Mineralsäuren die Löslichkeit in Wasser. Die Verbindung schmilzt bei schnellem Erhitzen nach vorhergehendem starken Sintern unter Zersetzung bei 265°—267°. Bei raschem Erhitzen auf dem Nickelspatel schmilzt sie klar und sublimiert zum Teil unzersetzt. Beim Abdampfen mit rauchender Salpetersäure hinterläßt sie einen

schwach gelblichen Rückstand, der durch wässeriges Ammoniak nicht verändert wird; Abdampfen mit Bromwasser führt zu einem orangeroten Rückstand, der sich in Ammoniak mit weinroter Farbe löst.

Oxydation des 3-Methyl-7-bromäthylxanthins durch Salzsäure und Kaliumchlorat.[21]

Uebergießt man 2 Teile 3-Methyl-7-bromäthylxanthin mit 2,2 Teilen rauchender Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,19) und 6 Teilen Wasser, erwärmt auf ungefähr 50° und fügt nach und nach binnen zwei Stunden 0,8 Teile fein zerriebenes Kaliumchlorat hinzu, so geht die Verbindung allmählich in Lösung. Von kleinen Verunreinigungen wird abfiltriert, der Ueberschuß von Chlor durch vorsichtigen Zusatz von schwefliger Säure entfernt und in der Kälte Schwefelwasserstoff eingeleitet. Es scheiden sich Schwefel und nach längerem Stehen in Eis feine farblose Kristalle ab. Diese wurden durch Umkristallisieren aus warmem Wasser gereinigt und auf Ton getrocknet. Nach der Analyse und den Löslichkeitsverhältnissen war die Verbindung Dimethylalloxanthin.

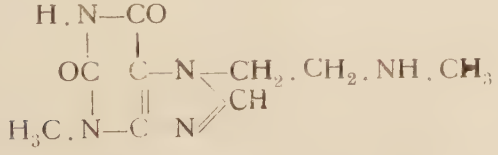
C—H—Best.: 0,2835 g Subst.: 0,3250 g CO_2 0,1265 g H_2O

$C_{10}H_{10}O_8N_4 + 4H_2O$

Ber.: C 31,09 % H 4,66 %

Gef.: C 31,26 % H 4,99 %

3-Methyl-7methylaminoäthylxanthin.



Eine genau gewogene Menge 3-Methyl-7-bromäthylxanthin wird mit der dreifachen Menge 20-prozentiger wässeriger Methylaminlösung im Bobenrohr vier Stunden auf 130°—140° erhitzt. Bei dieser Umsetzung, die man zweckmäßig durch Schütteln des Rohres in einem Schüttelofen erleichtert, tritt Lösung ein. Man kann als Ausgangsprodukt für die Bereitung des 3-Methyl-7-me-

thylaminoäthylxanthins auch die durch Auswaschen mit Wasser von Natriumbromid befreite rohe Bromäthylverbindung verwenden, da die Verunreinigungen ungelöst bleiben und nach beendeter Reaktion durch Filtrieren leicht entfernt werden können. Zur Isolierung der entstandenen Methylaminoäthylverbindung wird die Lösung durch Konzentrieren im Vakuum auf das halbe Volumen von dem größten Teil des freien Methylamins befreit und darauf durch Verreiben mit der berechneten Menge Silberoxyd bromfrei gemacht. Nach dem Abfiltrieren des Silberbromids wird etwa in Lösung gegangenes Silber durch die nötige Menge Schwefelwasserstoffwasser ausgefällt und die Lösung in der Wärme mit Tierkohle behandelt. Nach dem Abfiltrieren dampft man auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Kristallisation ein und filtriert von den nachträglich ausgefallenen Verunreinigungen (hauptsächlich durch das Filter gelaufenes Silbersulfid) ab. Bei weiterem Konzentrieren im Vakuumexsikkator fällt die Verbindung in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln aus. Man reinigt sie durch Umkristallisieren aus wenig Wasser oder aus Alkohol. Nach zweimaligem Kristallisieren ist die Verbindung rein. Sie gab lufttrocken folgende Analysenzahlen.

C—H—Best.: 0,1887 g Subst.: 0,3375 g CO_2 0,1028 g H_2O
N—Best.: 0,1331 g Subst.: 35,3 ccm N (21°, 781 mm)

$C_9H_{13}O_2N_5$

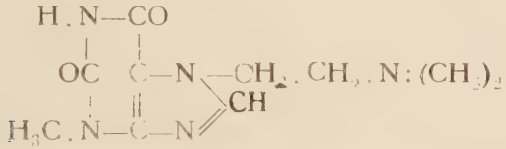
Ber.: C 48,40 % H 5,87 % N 31,39 %
Gef.: C 48,78 % H 6,1 % N 31,21 %

Die Verbindung ist in heißem Wasser leicht mit alkalischer Reaktion löslich, in kaltem ziemlich leicht. Alkohol löst beim Kochen leicht, in der Kälte schwer; andere organische Lösungsmittel lösen nur geringe Mengen. Versetzt man die wässerige Lösung der Base mit neutraler Silbernitratlösung, so fällt ein gelatinöser Niederschlag aus, der in Salpetersäure und Ammoniak löslich ist. Die Verbindung schmilzt bei 227° unter geringer Braunfärbung. Durch Auflösen der Verbindung in warmer verdünnter Salpetersäure und Verdunstenlassen der Lösung über Schwefelsäure erhält man das Nitrat der Base in farblosen Nadeln.

Pikrat. Versetzt man die wässerige Lösung des 3-Methyl-7-methylaminoäthylxanthins mit kaltgesättigter wässeriger Pikrin-

säurelösung, so fällt sofort das Pikrat der Base aus. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man es in Form hellgelber sechsseitiger Tafeln, die unter starker Braunfärbung und Gasentwicklung bei 253°—255° schmelzen, wenn sie innerhalb von 5 Minuten auf diese Temperatur gebracht werden.

3-Methyl-7-dimethylaminoäthylxanthin.



Wird eine genau gewogene Menge 3-Methyl-7-bromäthylxanthin mit der dreifachen Menge 20-prozentiger wässeriger Dimethylaminlösung drei Stunden im zugeschmolzenen Glasrohr unter Schütteln auf 130°—140° erhitzt, so tritt Lösung ein und der Austausch des Broms gegen die Dimethylamingruppe ist beendet. Zur Isolierung der entstandenen Verbindung kann man genau wie beim 3-Methyl-7-methylaminoäthylxanthin verfahren. Da jedoch das durch Umsetzung mit Silberoxyd in alkalischer Lösung gefällte Silberbromid äußerst schlecht filtriert, wurde folgende Methode als bequemer gefunden. Man konzentriert die Reaktionsflüssigkeit zur Vertreibung des überschüssigen Dimethylamins im Vakuum auf das halbe Volumen, filtriert von geringen ungelösten Verunreinigungen ab, säuert mit titrierter 2 n-Schwefelsäure an und verreibt die Lösung im Mörser mit der berechneten Menge Silberkarbonat. In dieser Form ist das gefällte Silberbromid leicht filtrierbar. Die nun bromfreie Lösung, die durch vorsichtigen Zusatz von Schwefelwasserstoffwasser entsilbert wird, wird sodann zur Entfernung der Schwefelsäure mit der genau berechneten Menge titrierter Bariumhydroxydlösung versetzt und das Bariumsulfat durch Zentrifugieren abgetrennt. Die Lösung wird darauf in der Wärme mit Tierkohle behandelt und im Vakuum bis zur beginnenden Kristallabscheidung eingeengt. Man läßt dann die konzentrierte Lösung im Schwefelsäureexsikkator eindunsten. Dabei scheidet sich die Verbindung in farblosen, zu Büscheln verwachsenen Nadeln ab. Nach zweimaligem Umkri-

stallisieren aus Alkohol, in dem sie in der Hitze leicht, in der Kälte schwer löslich ist, wurde sie analysiert, nachdem sie bei 130° getrocknet worden war.

C—H—Best.: 0,2109 g Subst.: 0,3932 g CO_2 0,1253 g H_2O
N—Best.: 0,1263 g Subst.: 32,2 ccm N (22°, 765 mm)

$C_{10}H_{15}O_2N_5$
Ber.: C 50,60 % H 6,38 % N 29,53 %
Gef.: C 50,85 % H 6,65 % N 29,24 %

Die Verbindung ist in heißem Wasser sehr leicht, in kaltem ziemlich leicht mit alkalischer Reaktion löslich. Alkohol löst in der Wärme leicht, in der Kälte schwer; andere organische Lösungsmittel lösen nur wenig. Die Verbindung bildet ebenso wie die Methylaminverbindung in wässeriger Lösung mit neutraler Silbernitratlösung ein gelatinöses Silbersalz. Sie schmilzt nach vorhergehendem Sintern bei 212° unter geringer Zersetzung.

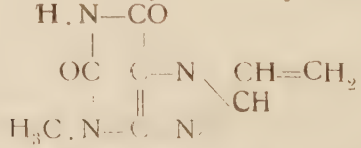
Nitrat. Das 3-Methyl-7-dimethylaminoäthylxanthin bildet ein beständiges Nitrat, das man durch Auflösen der Base in möglichst wenig warmer verdünnter Salpetersäure und Konzentrieren der Lösung im Schwefelsäureexsikkator erhält.

C—H—Best.: 0,1060 g Subst.: 0,1543 g CO 0,0536 g H_2O
N—Best.: 0,1022 g Subst.: 25,45 ccm N (23,5° 751 mm)

$C_{10}H_{15}O_2N_5 . HNO_3$
Ber.: C 39,98 % H 5,37 % N 28,00 %
Gef.: C 39,70 % H 5,67 % N 27,95 %

Pikrat. Versetzt man die bei 0° gesättigte Lösung des 3-Methyl-7-dimethylaminoäthylxanthins mit einer bei 0° gesättigten wässerigen Pikrinsäurelösung, so fällt sofort das Pikrat, das durch Umkristallisieren aus Wasser rein in gelben Blättchen erhalten wird, die bei 246°—247° unter starker Braunfärbung und Gasentwicklung schmelzen.

3-Methyl-7-vinylxanthin.



8 g 3-Methyl-7-bromäthylxanthin werden mit 8,5 ccm 4,3-normaler alkoholischer Kalilauge (125 % der theoretischen Menge)

in 170 ccm absolutem Alkohol am Rückflußkühler erhitzt. Nach einigem Erwärmen scheidet sich gelatinös das Kaliumsalz des Bromkörpers aus. Dieser Niederschlag wandelt sich, ohne sein Aussehen zu verändern, während des Erhitzens um. Nach siebenstündigem Kochen läßt man erkalten, neutralisiert die Lösung mit Essigsäure und verdampft sie auf dem Wasserbad bis auf ungefähr 50 ccm. Der größte Teil des Vinylkörpers fällt dabei aus; zur völligen Abscheidung muß man jedoch mehrere Stunden mit Eis kühlen. Man filtriert darauf ab und löst den Niederschlag in verdünnter, ungefähr 50° warmer Natronlauge und behandelt die Lösung bei dieser Temperatur einige Zeit mit Tierkohle. Nach dem Abfiltrieren der Kohle säuert man schwach mit Essigsäure an und läßt mehrere Stunden in Eis stehen. Der Körper, der schon durch geringe Verunreinigungen am Kristallisieren verhindert wird, fällt nach und nach in gelatinöser Form aus. Durch nochmaliges Lösen in Natronlauge, Behandeln mit Tierkohle und Ausfällen mit Essigsäure erhält man ihn deutlich kristallin. Die Ausbeute an diesem Produkt betrug 4,1 g, d. h. 73 % der theoretischen Ausbeute. Die Verbindung wird sodann noch zweimal aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Nach dem ersten Umkristallisieren erscheint sie gewöhnlich in Form grober Prismen, beim zweiten in Form feiner langer Nadeln. Schnelles oder langsames Abkühlen hat auf die Form der Kristalle keinen Einfluß, setzt man hingegen der reinen Lösung, die beim Abkühlen Kristallnadeln ausscheiden würde, nur einen Tropfen unreiner Mutterlauge hinzu, so kristallisiert die ganze Menge der Verbindung in derben Prismen, die häufig Zwillingsbildung zeigen, aus. Diese Prismen können durch einfaches Umkristallisieren nicht in Nadeln verwandelt werden, Umkristallisieren unter Zusatz von Tierkohle dagegen führt diesen Uebergang leicht herbei. Da die Verbindung erst bei hoher Temperatur unscharf unter Zersetzung schmilzt, so ist ihr Schmelzpunkt ein schlechter Maßstab für die Reinheit; dagegen ist das Auftreten der langen Nadeln ein Zeichen für Reinheit der Verbindung. Zur Analyse wurde der Körper bei 130° getrocknet.

C-H-Best.: 0,1634 g Subst.: 0,3017 g CO_2 0,0667 g H_2O
N-Best.: 0,0824 g Subst.: 21,2 ccm N (23°, 753 mm)

$C_8H_8O_2N_4$

Ber.: C 49,97 % H 4,20 % N 29,17 %
Gef.: C 50,36 % H 4,57 % N 28,89 %

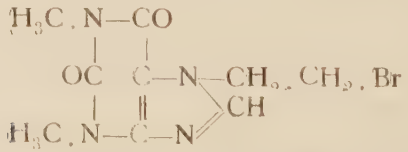
Die Verbindung enthält in lufttrockenem Zustand Kristallwasser, das beim Erhitzen auf 130° vollständig entweicht. Die Menge des Wassers steht jedoch in keinem einfachen Verhältnis zur trockenen Verbindung.

H_2O—Best.: 0,3407 g Subst.: 0,0182 g Wasser

Ber.: für $^1/_2H_2O$ $^3/_4H_2O$
4,48 % H_2O 6,56 % H_2O
Gef.: 5,34 % H_2O

Die Verbindung ist in heißem Wasser ziemlich leicht, in kaltem schwer löslich (2700 Teile Wasser von 20° lösen einen Teil der Verbindung). In Eisessig, verdünnter Schwefel- und Salzsäure ist die Verbindung in der Wärme bedeutend leichter als in Wasser löslich, beim Abkühlen scheidet sie sich aber aus den sauren Lösungsmitteln als solche unverändert wieder ab. Verdünnte Laugen lösen leicht. In Alkohol ist das 3-Methyl-7-vinylxanthin schwerer als in Wasser löslich, in anderen organischen Lösungsmitteln sehr schwer. Die Substanz schmilzt unscharf nach vorherigem Sintern unter Braunfärbung bei 258°—262°. Salpetersäure oxydiert beim Erwärmen lebhaft unter Entwicklung von Stickoxyden; wird diese Lösung auf dem Uhrglas eingedampft, so hinterbleibt ein gelber Rückstand, der durch Ammoniak keine Farbveränderung erleidet. Kaliumpermanganatlösung wird sofort entfärbt, ebenso Brom in Eisessiglösung. Wird die Verbindung mit überschüssigem Bromwasser auf dem Uhrglas eingedampft, so gibt sie einen orangeroten Rückstand, der sich in Ammoniak purpurrot löst.

7-Bromäthyltheophyllin.



19,8 g Theophyllin (0,1 Mol) und 4,0 g Natriumhydroxyd (0,1 Mol) werden mit ungefähr 56 g Aethylenbromid (0,3 Mol)

in 300 ccm 50-prozentigem Alkohol am Rückflußkühler bis zum Eintritt annähernd neutraler Reaktion gekocht. Dies dauert ungefähr zwei Stunden. Die Lösung wird sodann in offener Schale auf dem Wasserbad völlig zur Trockene gebracht und der Rückstand mehrere Male mit Benzol ausgekocht. Beim Erkalten scheiden die Benzolextrakte den größten Teil des 7-Bromäthyltheophyllins aus. Durch starkes Konzentrieren der Benzolmutterlaugen erhält man noch eine kleinere Menge der Verbindung. Das Rohprodukt wird dann zur Reinigung noch aus der ungefähr 10-fachen Menge kochenden Wassers unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert; auch beim schnellen Abkühlen scheidet sich die Verbindung in gut ausgebildeten makroskopischen Nadeln wieder ab. Die Ausbeute kommt ungefähr der Menge des Ausgangsproduktes gleich. Die Verbindung wurde in lufttrockenem Zustande analysiert.

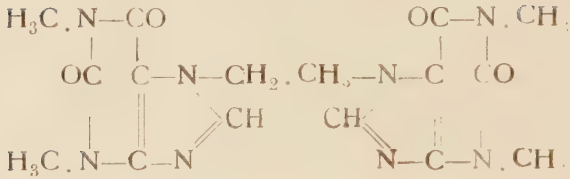
C—H—Best.: 0,2168 g Subst.: 0,3012 g CO_2 0,0775 g H_2O
N—Best.: 0,1091 g Subst.: 18,5 ccm N (18,2° 754 mm)
Br—Best.: 0,3745 g Subst.: 0,2455 g AgBr

$C_9H_{11}O_2N_4Br$

Ber.:	C 37,63 %	H 3,86 %	N 19,52 %	Br 27,84 %
Gef.:	C 37,89 %	H 4,00 %	N 19,46 %	Br 27,90 %

Das 7-Bromäthyltheophyllin schmilzt nach vorherigem Sintern bei 148° — 149° ohne Zersetzung. Es löst sich ziemlich leicht in kochendem Wasser, leichter in Alkohol und Benzol, sehr leicht in Chloroform, äußerst schwer in Aether. Säuren erhöhen die Löslichkeit in Wasser, Laugen nicht. Wird die Verbindung mit rauchender Salpetersäure auf dem Uhrglas eingedampft, so hinterbleibt ein blaßgelber, durchsichtiger Rückstand, der durch Ammoniak verharzt. Bromwasser bewirkt einen orangeroten Rückstand, der sich in verdünntem Ammoniak mit kirschroter Farbe löst.

7,7-Aethylenditheophyllin.



Der in Benzol unlösliche Teil des Rohproduktes von der Herstellung des Bromäthyltheophyllins enthält neben Natriumbromid nicht umgesetztes Theophyllin und 7,7-Aethylenditheophyllin. Zur Isolierung der letztgenannten Verbindung wird das Gemisch mit viel Wasser ausgekocht. Die Wasserauszüge scheiden beim Stehen in Eis Theophyllin ab, der Rückstand besteht aus 7,7-Aethylenditheophyllin. Zur Reinigung wird die Verbindung in heißem Eisessig gelöst, von geringen Verunreinigungen abfiltriert und durch heißes Ammoniak in Form farbloser, feiner Rhomben gefällt. Nach dem Waschen mit heißem Wasser und Alkohol wurde die Verbindung auf Ton getrocknet und analysiert.

C—H-Best.: 0,2156 g Subst.: 0,3947 g CO_2, 0,0972 g H_2O

N—Best.: 0,1037 g Subst.: 26,2 ccm N (20° 754 mm)

$C_{16}H_{18}O_4N_8$

Ber.: C 49,72 % H 4,7 % N 29,02 %

Gef.: C 49,93 % H 4,84 % N 28,78 %

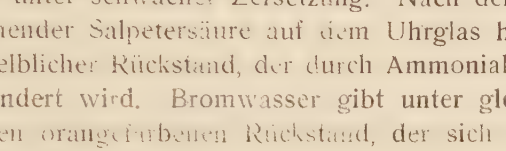
Die Ausbeute schwankt, ist aber immer gering, bei Anwendung von z. B. 19,8 g Theophyllin ungefähr 1,5 g 7,7-Aethylenditheophyllin.

Bequemer erhält man die Verbindung durch Umsetzung von Theophyllin und 7-Bromäthyltheophyllin.

2,87 g Bromäthyltheophyllin (0,01 Mol) werden mit 1,98 g Theophyllin (0,01 Mol) und 0,4 g Natriumhydroxyd (0,01 Mol) in 40 ccm 50-prozentigem Alkohol erhitzt, bis die Lösung annähernd neutral ist, was ungefähr 3½ Stunden in Anspruch nimmt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit viel heißem Wasser ausgewaschen. Zur Reinigung löst man die Verbindung in heißem Eisessig und fällt mit wässerigem Ammoniak. Man gewinnt so 1,2 g reine Substanz.

Das 7,7-Aethylenditheophyllin ist in kochendem Wasser sehr schwer löslich in Alkohol, Benzol und Aether fast unlöslich. Kochender Eisessig löst reichlich, beim langsamen Erkalten kristallisieren zu Büscheln verwachsene Nadeln aus. Verdünnte Mineralsäuren lösen leicht, verdünnte Laugen erhöhen die Löslichkeit nicht. Die Substanz schmilzt nach vorherigem Sintern bei 336°—338° unter schwacher Zersetzung. Nach dem Abdampfen mit rauchender Salpetersäure auf dem Uhrglas hinterbleibt ein schwach gelblicher Rückstand, der durch Ammoniak im Farbton nicht verändert wird. Bromwasser gibt unter gleichen Bedingungen einen orangefarbenen Rückstand, der sich in Ammoniak mit violetter Farbe löst.

7-Dimethylaminoäthyltheophyllin.



Eine genau gewogene Menge Bromäthyltheophyllin wird mit der dreifachen Menge 20-prozentiger wässeriger Dimethylaminlösung eine Stunde im Bombenrohr unter Schütteln auf 110°—120° erhitzt. Nach dieser Zeit ist das Bromäthyltheophyllin in Lösung gegangen und die Reaktion beendet. Das entstandene Dimethylaminoäthyltheophyllin kann in genau der gleichen Weise isoliert werden wie das 3-Methyl-7-methylaminoäthylxanthin oder das 3-Methyl-7-dimethylaminoäthylxanthin. Zur Reinigung wird es zweckmäßig aus heißem Ligroin umkristallisiert. Die lufttrockene Verbindung ergab folgende Analysenwerte.

C—H—Best.: 0,1577 g Subst.: 0,3055 g CO_2 0,0993 g H_2O
N—Best.: 0,1061 g Subst.: 25,8 ccm N (20° 752 mm)

$C_{11}H_{17}O_2N_5$

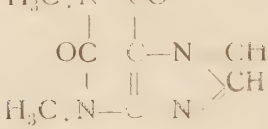
Ber.: C 52,55 % H 6,82 % N 27,88 %
Gef.: C 52,83 % H 7,05 % N 27,62 %

Die Verbindung ist in Wasser sehr leicht, in Alkohol und den anderen üblichen organischen Lösungsmitteln außer Aether, Ligroin

und Petroläther leicht löslich. Sie schmilzt nach vorherigem Sintern zwischen 108° und 110°.

Pikrat. Löst man die Base in kaltem Wasser und fügt eine bei 0° gesättigte Pikrinsäurelösung hinzu, so erstarrt die Lösung zu einem Kristallbrei. Das Pikrat ist in heißem Wasser leicht löslich; beim Erkalten fällt es in zusammengeballten feinen hellgelben Nadeln fast quantitativ aus. Es schmilzt zwischen 220° und 221°.

7-Anilinoäthyltheophyllin.



Ein Teil 7-Bromäthyltheophyllin wird mit zwei Teilen frisch destilliertem Anilin drei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wird die teilweise erstarrte dunkle Flüssigkeit mit kalter 5-prozentiger Essigsäure behandelt. Dabei bleibt das 7-Anilinoäthyltheophyllin als schwach gefärbte Kristallmasse in fast theoretischer Menge zurück. Zur Reinigung wird das Rohprodukt unter Zusatz von Tierkohle in kochendem Alkohol gelöst, beim Erkalten scheiden sich rasch farblose, zu Büscheln vereinigte, sehr schmale Prismen ab. Zur Analyse wurde die Verbindung nochmals aus kochendem Alkohol umkristallisiert und auf Ton getrocknet.

C—H—Best.: 0,2019 g Subst.: 0,4475 g CO_2 0,1048 g H_2O
N—Best.: 0,1011 g Subst.: 20,6 ccm N (23°, 762 mm)

$C_{15}H_{17}O_2N_5$

Ber.: C 60,16 % H 5,73 % N 23,41 %
Gef.: C 60,45 % H 5,81 % N 23,16 %

Das 7-Anilinoäthyltheophyllin fängt bei 195° an zu sintern und schmilzt bei 196,5°—197° ohne Zersetzung klar zusammen. Es löst sich ziemlich schwer in kochendem Wasser, leichter in Alkohol und Benzol, sehr leicht in Chloroform. In Eisessig und verdünnten Mineralsäuren ist es leicht löslich und wird aus diesen

Lösungen durch Ammoniak und Laugen gefällt. Verdünnte Laugen erhöhen die Löslichkeit in Wasser nicht. Salpetersäure oxydiert zu braunen Farbstoffen, dampft man mit Bromwasser auf dem Uhrglase ein, so hinterbleibt ein gelblicher Rückstand, der sich in verdünntem Ammoniak mit weinroter Farbe löst. Gegen Mineralsäuren verhält sich die Verbindung wie eine schwache Base. Das Hydrochlorid kann durch vorsichtiges Abdampfen der Verbindung mit starker Salzsäure auf dem Wasserbade und schnelles Trocknen auf Ton erhalten werden. Es ist jedoch sehr unbeständig und verliert schon bei einstündigem Aufbewahren an der Luft den größten Teil der Säure.

Pikrat. Wird eine heiß gesättigte absolut alkoholische Lösung des 7-Anilinoäthyltheophyllins mit einem Ueberschuß von Pikrinsäure, die in absolutem Alkohol gelöst ist, zusammengegeben, so fällt nach kurzer Zeit quantitativ das Pikrat der Base in hellgelben feinen Nadeln aus, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol und Trocknen auf Ton analysiert wurden.

N—Best.: 0,0819 g Subst.: 15,35 ccm N (24°, 755 mm)

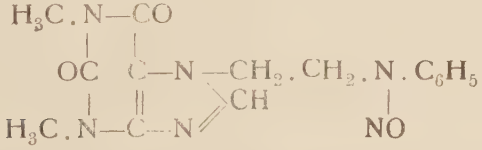
$C_{15}H_{17}O_2N_5 . C_6H_3O_7N_3$

Ber.: N 21,21 %

Gef.: N 21,00 %

Das Pikrat schmilzt nach vorherigem starken Sintern unter Zersetzung bei 196°—198°.

7-Nitrosoanilinoäthyltheophyllin.



2,99 g Anilinoäthyltheophyllin (0,01 Mol) werden in 50 ccm verdünnter Salzsäure gelöst und 0,78 g Natriumnitrit (0,011 Mol), in 30 ccm Wasser gelöst, hinzugegeben. Es fällt sofort ein gelber Niederschlag, der nach kurzem Stehen in Eis abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen wird. Die Ausbeute ist gleich der verwendeten Menge 7-Anilinoäthyltheophyllin. Durch Um-

kristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle bekommt man die Verbindung rein in fast farblosen feinen, schief abgeschnittenen Prismen. Nachdem der Körper nochmals aus Alkohol umkristallisiert worden war, wurde er in lufttrockenem Zustand analysiert.

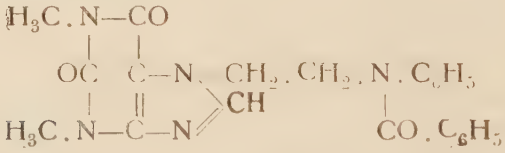
C—H Best.: 0,1940 g Subst.: 0,3919 g CO_2 0,0803 g H_2O
N—Best.: 0,0887 g Subst.: 20,2 ccm N (26°, 759 mm)

$C_{15}H_{16}O_3N_6$

Ber.: C 54,85 % H 4,92 % N 25,61 %
Gef.: C 55,09 % H 5,15 % N 25,42 %

Die Verbindung schmilzt nach vorherigem Sintern bei 180,5° bis 181,5°. Sie löst sich ziemlich schwer in kochendem Wasser, leichter in Alkohol und Benzol, sehr leicht in Chloroform, sehr schwer in Aether. Sie gibt die Liebermannsche Nitrosoreaktion.

7-Benzoylanilinoäthyltheophyllin.



1 g 7-Anilinoäthyltheophyllin wird mit 10 g Benzoylchlorid bis zum beginnenden Sieden erhitzt, wobei Lösung eintritt. Nachdem die Flüssigkeit etwas abgekühlt ist, wird sie mit 80 ccm Aether versetzt und mehrere Stunden in Eis gestellt. Es findet dann reichliche Abscheidung von farblosen Kristallen statt. Diese werden abfiltriert und zur Entfernung etwa nicht umgesetzten Anilinoäthyltheophyllins mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol ist die Verbindung rein. Die auf Ton getrocknete Verbindung gab folgende Analysenwerte.

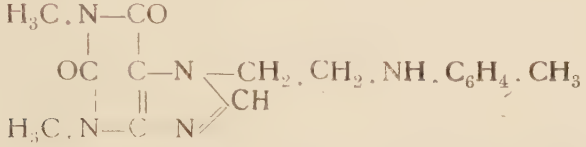
C—H Best.: 0,2143 g Subst.: 0,5160 g CO_2 0,1039 g H_2O
N—Best.: 0,1355 g Subst.: 21,0 ccm N (27,3°, 755 mm)

$C_{22}H_{21}O_3N_5$

Ber.: C 65,47 % H 5,25 % N 17,37 %
Gef.: C 65,67 % H 5,43 % N 17,10 %

Das 7-Benzoylanilinoäthyltheophyllin schmilzt bei 192°. Es löst sich sehr schwer in Wasser, leichter in Alkohol und Benzol, sehr leicht in Chloroform, äußerst schwer in Aether. Säuren und Alkalien erhöhen die Löslichkeit in Wasser nicht. Es kristallisiert beim langsamen Erkalten aus Alkohol in schmalen, zu Sternen vereinigten Prismen.

7-p-Toluidinoäthyltheophyllin.



7-Bromäthyltheophyllin wird mit der doppelten Menge p-Toluidin am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Schmelzen des p-Toluidins tritt klare Lösung ein, kurz darauf scheiden sich viel Kristallnadeln aus, sodaß die Schmelze erstarrt. Bei weiterem Erhitzen tritt wiederum klare Lösung ein. Man erhält drei Stunden im Sieden. Nach dem Abkühlen erstarrt der Schmelzfluß; er wird mit reichlich Alkohol versetzt. Nach längerem Stehen in Eis beginnt Abscheidung von schwach gefärbten Kristallen, die abgesaugt und mit Alkohol gewaschen werden. Die Ausbeute beträgt ungefähr 90 % des Bromkörpers. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle ist der Schmelzpunkt des Körpers konstant, die Verbindung ist jedoch noch schwach rötlich gefärbt. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Alkohol wird sie rein weiß. Zur Analyse wurde sie auf Ton getrocknet.

C—H—Best.: 0,2132 g Subst.: 0,4802 g CO_2 0,1238 g H_2O
N—Best.: 0,1002 g Subst.: 20,2 ccm N (28°, 754 mm)

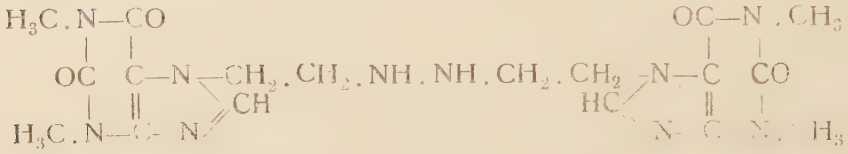
$C_{16}H_{19}O_2N_5$

Ber.: C 61,30 % H 6,12 % N 22,36 %
Gef.: C 61,43 % H 6,50 % N 22,17 %

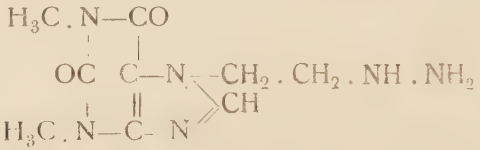
Die Verbindung schmilzt bei 174°. Sie hat in der Kristallform, den Löslichkeitsverhältnissen und dem Verhalten gegenüber Oxydationsmitteln große Aehnlichkeit mit dem Anilinoäthyltheophyllin.

Pikrat. Das Pikrat kann ebenfalls auf die bei der Anilinoverbindung beschriebene Weise erhalten werden. Es kristallisiert in hellgelben feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln und schmilzt nach vorherigem Sintern unter schwacher Zersetzung bei 163,5°.

Hydrazoäthyltheophyllin.



6,0 g Bromäthyltheophyllin wurden zur Gewinnung des Hydrazinoäthyltheophyllins:



im Becherglase mit 26 ccm 20-prozentiger wässeriger Hydrazinhydratlösung (das 5-fache der theoretischen Menge) übergossen und auf dem Wasserbade unter gelegentlichem Umschütteln erwärmt. Der Bromkörper geht bald in Lösung und kurz darauf beginnt ein aus feinen Nädelchen bestehender rein weißer Niederschlag zu fallen. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet, worauf die Flüssigkeit kurze Zeit in Eis gekühlt und der schwer lösliche Körper schließlich abgesaugt wird. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in annähernd 100 Teilen kochenden Wassers suspendiert, verdünnte Schwefelsäure bis zur Lösung hinzugegeben, von kleinen Verunreinigungen abfiltriert und die heiße Flüssigkeit mit Ammoniak neutralisiert. Der Körper fällt sofort in feinen farblosen Nädelchen, die zu lockeren Flocken zusammengeballt sind, aus. Er wird nach dem Erkalten der Flüssigkeit abgesaugt, mit Wasser und Alkohol gewaschen und auf Ton getrocknet. Die Analyse der lufttrocknen Substanz ergab folgende, auf das Hydrazoäthyltheophyllin stimmende Werte.

C—H—Best.: 0,2039 g Subst.: 0,[illegible] CO_2 0,1033 g H_2O
N—Best.: 0,0986 g Subst.: 27,4 ccm N (24,5°, 759 mm)

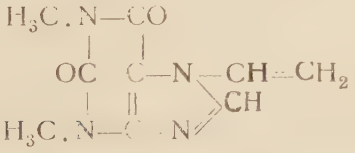
$C_{18}H_{21}O_4N_{10}$

Ber.: C 48,62 % H 5,45 % N 31,53 %
Gef.: C 48,86 % H 5,67 % N 31,25 %

Die Verbindung entsteht bei der Befolgung der oben genannten Mengenverhältnisse nur in geringer Menge; man gewinnt z. B. aus den obigen Mengen nur 0,6 g reines Hydrazoäthyltheophyllin. Durch Anwendung kleinerer Mengen Hydrazinhydrat gelangt man jedoch zu besseren Ausbeuten. Das Hydrazoäthyltheophyllin ist in allen Lösungsmitteln außer Säuren sehr schwer löslich. Eisessig und Mineralsäuren lösen leicht. Beim langsamen Erhitzen der Substanz setzt bei 250°—255°, beim schnellen bei ungefähr 265° eine starke Gasentwicklung und Gelbfärbung ein; kurz darauf wird die Schmelze klar.

Die Isolierung eines Hydrazinoäthyltheophyllins aus der Reaktionsflüssigkeit gelang nicht. Selbst nach Entfernen des überschüssigen Hydrazins und der Bromionen wurde nur ein unreines, nicht kristallisierendes Produkt erhalten.

7-Vinyltheophyllin.



14,35 g Bromäthyltheophyllin (0,05 Mol) werden mit 200 ccm absolutem Alkohol, in dem 1,27 g Natrium (0,055 Mol) aufgelöst sind, vier bis fünf Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen der Lösung scheidet sich der Vinylkörper in schönen Kristallen ab, die abgesaugt und mit kaltem Alkohol gewaschen werden. Zur Befreiung von beigemengtem Natriumbromid und anderen Verunreinigungen wird das Rohprodukt mit Benzol extrahiert. Das Benzol wird auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Das so gewonnene Produkt ist analysenrein. Die Ausbeute beträgt 9,2 g.

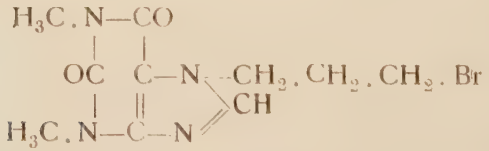
Aus der Mutterlauge der Herstellung können durch Neutralisieren der schwach alkalischen Lösung, Konzentrieren auf ungefähr 30 ccm und Extraktion des ausgefallenen Produktes mit Benzol noch 0,5 g schwach gefärbte Verbindung erhalten werden. Die Gesamtausbeute beträgt demnach ungefähr 95 % der theoretischen Menge. Die auf Ton getrocknete Verbindung gab folgende Analysenwerte:

C—H—Best.: 0,2221 g Subst.: 0,1286 g CO_2, 0,1010 g H_2O
N—Best.: 0,1218 g Subst.: 29,5 ccm N (24°, 752 mm)

$C_9H_{10}O_2N_4$
Ber.: C 52,40 % H 4,89 % N 27,18 %
Gef.: C 52,63 % H 5,09 % N 27,03 %

Die Verbindung ist in heißem Wasser leicht, in kaltem schwer löslich; Alkohol und andere organische Lösungsmittel außer Äther, in dem sie schwer löslich ist, lösen leichter. Sie kristallisiert in feinen farblosen Nadeln, die häufig zu Sternen vereinigt sind. Nach vorausgehendem Sintern schmilzt die Substanz bei 175° bis 177°. Bromwasser und Kaliumpermanganatlösung werden sofort entfärbt. Salpetersäure oxydiert beim Erwärmen unter Entwicklung von Stickoxyden; die auf dem Uhrglas eingedampfte Lösung hinterläßt einen gelben Rückstand, der sich durch Ammoniak nicht verändert. Ueberschüssiges Bromwasser gibt unter den gleichen Bedingungen einen orangeroten Rückstand, der sich in Ammoniak mit purpurroter Farbe löst.

7-Brompropyltheophyllin.



15,81 g Theophyllin (0,08 Mol), 3,2 g Natriumhydroxyd (0,08 Mol) werden mit 32,5 g Trimethylenbromid (0,16 Mol) in 350 ccm 60-prozentigem Alkohol am Rückflußkühler bis zur neutralen Reaktion gekocht. Dies dauert ungefähr 50 Minuten. Die Lösung

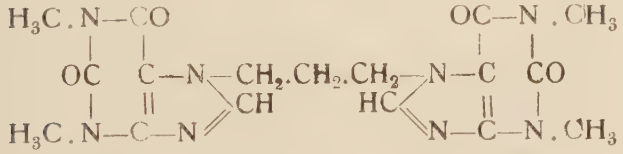
wird sodann im Vakuum zur Trockene gedampft. Der völlig trockene Rückstand wird mehrmals mit kochendem Benzol ausgezogen und die vereinigten Benzolextrakte auf dem Wasserbad verdampft. Es bleibt ein Syrup zurück, der durch Reiben mit dem Glasstab sofort kristallisiert. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Alkohol, in dem die Verbindung in der Wärme leicht, in der Kälte schwer löslich ist, erhält man sie rein in Form farbloser, gut ausgebildeter Nadeln, die zu Büscheln vereinigt sind. Man gewinnt den in Lösung verbleibenden Teil dadurch, daß man der Mutterlauge Aether, in dem die Verbindung äußerst schwer löslich ist, zusetzt. Die Ausbeute beträgt 6 g reines Brompropyltheophyllin. Für die Analyse wurde die Verbindung auf Ton getrocknet.

C—H-Best.: 0,2051 g Subst.: 0,3016 g CO_2 0,0830 g H_2O
N—Best.: 0,0841 g Subst.: 14,0 ccm N (29°, 761 mm)
Br—Best.: 0,2103 g Subst.: 0,1306 g AgBr

$C_{10}H_{13}O_2N_4Br$
Ber.: C 39,86 % H 4,35 % N 18,61 % Br 26,55 %
Gef.: C 40,10 % H 4,53 % N 18,39 % Br 26,43 %

Das Brompropyltheophyllin ist in heißem Wasser ziemlich leicht, in kaltem schwer löslich, Benzol löst in der Wärme leicht, Chloroform auch in der Kälte sehr leicht. In Aether und Petroläther ist es fast unlöslich. Mineralsäuren erhöhen die Wasserlöslichkeit, Laugen nicht. Die Verbindung schmilzt nach vorherigem Sintern bei 134°—135° klar zusammen. Beim Eindampfen mit rauchender Salpetersäure und mit Bromwasser treten dieselben Erscheinungen wie beim Bromäthyltheophyllin auf.

7,7-Trimethylenditheophyllin.



Extrahiert man das Rohprodukt für die Gewinnung des Brompropyltheophyllins mit Benzol, so bleibt ein Rückstand, der neben

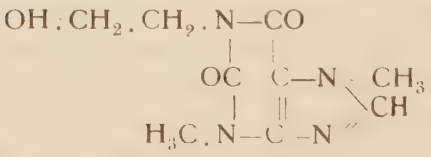
Natriumbromid nicht umgesetztes Theophyllin und 7,7-Trimethylenditheophyllin enthält. Zur Isolierung der letztgenannten Verbindung wird das Gemisch mit viel Wasser ausgekocht. Die Wasserauszüge scheiden beim Stehen in Eis Theophyllin ab, der Rückstand besteht aus 7,7-Trimethylenditheophyllin. Zur Reinigung wird die Verbindung in heißem Eisessig gelöst, von geringen Verunreinigungen abfiltriert und mit heißem Ammoniak in Form farbloser, feiner Rhomben gefällt. Die Verbindung wurde mit heißem Wasser und Alkohol gewaschen und auf Ton getrocknet. Die lufttrockene Substanz gab folgende Analysenwerte:

C—H-Best.: 0,2228 g Subst.: 0,4181 g CO_2 0,1061 g H_2O
N—Best.: 0,1007 g Subst.: 25,1 ccm N (25°, 754 mm)

$C_{17}H_{20}O_4N_8$
Ber.: C 50,97 % H 5,04 % N 28,00 %
Gef.: C 51,18 % H 5,28 % N 27,76 %

Die Ausbeute an reiner Verbindung betrug ungefähr 8 g. Die Substanz schmilzt bei 276°. In den Löslichkeiten und dem Verhalten gegenüber Brom und Salpetersäure gleicht sie dem Aethylenditheophyllin.

1-Oxyäthyltheobromin.



3,6 g Theobromin (0,02 Mol) wurden mit 1,6 g Natriumhydroxyd (0,04 Mol) und ungefähr 19 g Aethylenbromid (0,1 Mol) in 60 ccm 50-prozentigem Alkohol 2½ Stunden am Rückflußkühler gekocht. Gegen Schluß des Kochens wird die Flüssigkeit annähernd neutral und es scheidet sich ein Niederschlag ab. Nach dem Erkalten wurde er abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Durch die Löslichkeitsverhältnisse, das typische Doppelsalz mit Silbernitrat und dadurch, daß eine mit Theobromin gemischte Probe gleichzeitig mit Theobromin schmolz, wurde die Substanz als Theobromin erkannt. Die Menge dieses nicht umgesetzten Theobromins betrug 1,9 g.

Zur Isolierung des Oxyäthyltheobromins wurde das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft und der vollkommen trockene, gepulverte Rückstand zur Trennung von dem gebildeten Natriumbromid mit Chloroform ausgezogen. Das Chloroform wurde sodann verdampft und der Rückstand aus heißem Alkohol umkristallisiert. Beim Erkalten fiel die Verbindung in Form feiner farbloser Nadeln fast vollständig wieder aus. Die Ausbeute betrug 2 g, d. h. sie ist in Bezug auf das wirklich umgesetzte Theobromin ungefähr theoretisch. Zur Analyse wurde die Verbindung noch einmal aus Alkohol umkristallisiert und auf Ton getrocknet.

C—H—Best.: 0,2514 g Subst.: 0,4431 g CO_2 0,1238 g H_2O
N—Best.: 0,1172 g Subst.: 25,8 ccm N (26°, 763 mm)

$C_9H_{12}O_3N_4$

Ber.:	C 48,19 %	H 5,40 %	N 25,00 %
Gef.:	C 48,07 %	H 5,51 %	N 24,70 %

Das Oxyäthyltheobromin ist in Wasser mit neutraler Reaktion leicht löslich, ziemlich leicht in kochendem Alkohol, schwer in kaltem. In Benzol und Chloroform ist es ziemlich, in Aether sehr schwer löslich. Es beginnt ungefähr bei 192° zu sintern und schmilzt bei 194°—195° klar zusammen. Die Oxydation mit Bromwasser führt zu einem orangeroten Rückstand, der sich in Ammoniak mit kirschroter Farbe löst.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Berlin von Pfingsten 1924 bis August 1925 ausgeführt. Herrn Professor Dr. W. Traube, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab, bin ich für seine Ratschläge und Unterstützung während der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1. v. Schroeder, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 22, 39 (1887); 24, 85 (1888).
2. Meyer-Jacobson, Lehrbuch. 1919. II, 3. S. 1288. S. 1293.
3. Meyer-Jacobson, Lehrbuch. 1919. II, 3. S. 1289.
4. Meyer-Jacobson, Lehrbuch. 1919. II, 3. S. 1296.
5. Siehe S. Fränkel, Arzneimittel-Synthese. 5. Auflage. S. 787 ff.
6. D.R.P. 139960, 156900, 156901, 164425.
7. D.R.P. 142896.
8. D.R.P. 74045.
9. S. Fränkel, Arzneimittel-Synthese. 5. Auflage. S. 789.
10. D.R.P. 213711.
11. v. d. Slooten, Archiv der Pharmazie. 235, 469.
    E. Schmidt, ebenda. 245, 389.
12. Bergell, P. F. Richter, Chem. Zentralblatt. 1905. II. 346.
13. E. Schmidt, Chem. Zentralblatt. 1906. I. 1241.
    Schwabe, Archiv der Pharmazie 245, 312.
14. v. Braun, E. Müller, Berichte 50, 292 (1917).
15. Scarlat, Chem. Zentralblatt. 1904. II. 1497.
16. Für das Aethyltheobromin: D.R.P. 170302
17. Byk, D.R.P. 224159.
18. Bayer, D.R.P. 191106.
19. Bayer, D.R.P. 193799.
20. Usines Du Rhône, D.R.P. 343323.
21. Siehe E. Fischer, Untersuchungen in der Puringruppe. S. 88. S. 122.

Lebenslauf.

Ich, Bruno Ernst Blaser, bin geboren am 27. Dezember 1901 zu Berlin als Sohn des Tischlers Ernst Blaser und seiner Ehefrau Martha, geb. Stoll. Nach $5^1/_2$-jährigem Besuch der Volks- und Mittelschule besuchte ich bis zur Obersekundareife die Städt. Realschule und bis zum Abiturientenexamen, das ich Oktober 1921 bestand, die Albrecht-Dürer-Oberrealschule, sämtlich in Berlin-Neukölln. Oktober 1921 wurde ich an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert und in die philosophische Fakultät eingeschrieben. Ich widmete mich dem Studium der Naturwissenschaften, insbesondere dem der Chemie. Ich bestand November 1923 das erste, Mai 1924 das zweite chemische Verbandsexamen.

Während meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Eggert, Heider, Kükenthal, Kurlbaum, Paneth, Planck, Rubens, Schlenk, Wertheimer.